

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг**

Міжнародна непатентована назва: Amoxicillin

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Захворювання органів дихання займають перше місце серед захворювань інших органів і систем. Інфекції дихальних шляхів на сьогоднішній день складають суттєву частку в структурі і смертності населення. Частота запалень легень (пневмоній) і інфекційних загострень хронічного запалення бронхів (бронхіту) в 2011 році в Україні склала 14,4%. При цьому щорічно запаленням легень хворіє 2-3% дорослого населення України. До захворювань органів дихання схильні і діти і підлітки, і доросле населення. Неістотно і статеве розмежування в виникненні цих захворювань. [Дзюблик Я.А. Особенности эпидемиологии негоспитальных инфекций нижних дыхательных путей в Украине // Украинский пульмонологический журнал, 2012, №4.].

За даними, отриманими в США, інфекції сечовивідних шляхів щорічно є причиною 7 млн. відвідувань лікувальних установ і більше 1 млн. екстрених звернень до лікарів. Інфекції сечовивідних шляхів значно частіше (у 2 рази) виникають у жінок, ніж у чоловіків. Інфекції, що передаються статевим шляхом, є актуальною медичною і соціальною проблемою. Одним з аспектів, що визначають високу значимість цих захворювань - їх вплив на перебіг вагітності, її завершення і стан здоров'я новонародженого. Ризик інфікування новонароджених складає близько 30 % для гонококової, 20–50 % для мікоплазменої, 20–40 % для хламідійної, 5–50 % для герпетичної інфекції і близько 50 % для сифілісу. [Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ФГУЗ “Федеральный центр гигиены и эпидемиологии”].

Хвороби органів травлення залишаються актуальною проблемою клінічної медицини. У 2013 році серед дорослого населення України було зареєстровано майже 7 млн. випадків захворювань органів травлення. Провідні місця в структурі поширеності даного класу хвороб в Україні залишають за собою гастрити (запалення шлунку), дуоденіти (запалення 12-палої кишки), холецистити (запалення жовчного міхура), холангіти (запалення жовчних протоків), виразка шлунка та 12-палої кишки, хвороби підшлункової залози, хронічні гепатити. Смертність від хвороб органів травлення посідає 4-те місце у структурі смертності населення. [Денисова Т.П., Шульдяков В.А., Тюльтяева Л.А., Черненко Ю.В., Алипова Л.Н., Саджая Л.А. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Том 7, № 4. - С. 772-776.].

В економічно розвинених країнах інфекції шкіри і м'яких тканин складають 1/3 всіх захворювань. За даними вітчизняних досліджень, гнійничкові інфекції шкіри складають 30-40% шкірних захворювань у всіх осіб працездатного віку, у військовослужбовців цей показник досягає 60%. У дітей - дана патологія відноситься до числа найбільш поширених і досягає від 30% до 50% всіх випадків звернень до лікаря. Смертність при таких захворюваннях досягає 50% і більше [8. Савельев В.С. и редакционный совет. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации, 2009.].

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власних клінічних досліджень заявником АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату ґрунтуються на тривалому ефективному застосуванні в медичній практиці діючої речовини *амоксициліну тригідрату*, у складі різних антибактеріальних засобів.

За даними системного огляду порівняльної ефективності препарату з діючою речовиною амоксицилін, проведеного у 12 364 дітей з діагнозом тяжкого запалення легень, статистичного значення між групами пацієнтів, які отримували амоксицилін в пероральній формі (основна група) і стандартним лікуванням згідно рекомендаціям ВООЗ (бензилпеніцилін чи ампіцилін парантерально) не спостерігалось. Смертність в групі, яка приймала амоксицилін - була значно нижчою. [*Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. PLOS ONE 2013; 8(6): e66232.. Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. PLOS ONE 2013; 8(6): e66232.*].

За даними літератури за участю 298 пацієнтів з захворюванням сечостатевої системи, було доведено, що серед чоловіків і жінок ефективність в лікуванні при одноразовому прийомі амоксициліну в дозі 3 г складає - 95%. [*Single -Dose Oral Therapy for Un-complicated Gonorrhea: Comparison of Amoxicillin and Ampicillin Given with and without Probenecid / Walter W. Karney, Marvin Turck and King K. Holmes // The Journal of Infectious Diseases Vol. 129, Supplement. International Symposium on Amoxicillin: Clinical Perspectives (Jun., 1974), pp. s250-s253*].

В мета-аналізі 33 клінічних досліджень, було доведено, що використання амоксициліну в комплексній терапії при захворюванні травної системи сприяє зниженню хелікобактерної інфекції (найбільш частий збудник захворювань травної системи) від 82,4 % до 93,7% , і тим самим сприяє видужанню пацієнтів. [*Meta-analysis: is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for Helicobacter pylori infection? / Lv ZF, Wang FC, Zheng HL, Wang B, Xie Y, Zhou XJ, Lv NH. // World J Gastroenterol. 2015 Feb 28 ;21(8):2522-33*].

В основі огляду клінічних даних відображена порівняльна характеристика користі і ускладнень при застосуванні амоксициліну при запальних захворюваннях шкіри. Клінічні випробування показали, що ефективність в лікуванні амоксициліну в 2 –а рази вища ніж можливі від нього ускладнення. [*Experience with Amoxicillin : An Overall Summary of Clinical Trials in the United States / P.J. Wise, H. C. New// The Journal of Infectious Diseases Vol. 129, Suppl. International Symposium on Amoxicillin: Clinical Perspectives (Jun., 1974), p. 266-271*].

VI.2.3. Невідоме відносно результатів лікування

Відсутні відомості щодо можливих відмінностей у результатах лікування пацієнтів залежно від віку та статі. Не існує доказів того, що результати застосування відрізнятимуться у пацієнтів іншої расової приналежності. Дані щодо лікування препаратом АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, вагітних- обмежені.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки.

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
Реакції гіперчутливості (підвищеної чутливості)	Реакції гіперчутливості при лікуванні ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, можуть проявлятися у вигляді помірних змін з боку	З метою попередження виникнення реакцій гіперчутливості при використанні АМОКСИЛ® ДТ,

	<p>шкіри, таких як дрібний висип або кропив'янка (свербіж та почервоніння шкіри з висипом подібним до жаління кропивою), свербіж.Також реакціями гіперчутливості при застосуванні вищеуказанного препарату більш серйозного масштабу можуть бути <u>ангіоневротичний набряк</u>, що проявляється такими симптомами як: раптова задишка, хрипіння, набряк губ, язика, горла, всього тіла з розвитком труднощів в ковтанні і раптовою непритомністю; <u>мультиформна еритема</u>(неінфекційне запальне об'ємне ураження шкірних покривів, при зупинці дії подразника- зникає за 7-10 днів); <u>синдром Стівенса-Джонсона</u> - серйозна шкірна реакція, що зазвичай починається з лихоманки, болю в горлі, втоми з подальшим враженням слизових оболонок, шкіри з розвитком виразок, пухирів; <u>токсичний епідермальний некроліз</u> - більш суворая форма синдрому Стівенса-Джонсона, <u>анафілаксія</u>- стан який супроводжується затрудненим диханням, спазмом бронхів, зниженням тиску, втратою свідомості;<u>сироваткова хвороба</u> - тяжке алергічне захворювання, яке проявляється враженням судин.</p>	<p>таблетки, що диспергуються по 500 мг, в інструкції для медичного застосування даного препарату зазначено застереження і протипоказання до використання для категорії пацієнтів з виявленою алергічною реакцією до амоксициліну, або підвищеної чутливості до інших, бета-лактамних антибіотиків, а також до допоміжних речовин препарату.</p> <p>У разі виникнення тяжких реакцій гіперчутливості, лікування амоксициліном слід негайно припинити та надати медичну допомогу.</p>
<p>Подовження протромбінового часу та гемотоксичність(загроза кровотечі та порушення з боку крові)</p>	<p><u>Протромбіновий час</u>- це часовий проміжок протягом якого відбувається зупинка кровотечі. В нормі цей час складає близько 20 секунд. Під час лікування ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, особливо в комбінації з препаратами, які використовуються для розрідження крові, - показник зупинки кровотечі подовжується і може виникнути загроза кровотечі, що є небезпечним для життя і здоров'я пацієнтів. Також може зменшитись загальна</p>	<p>Застосування ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, потрібно виконувати лише за призначенням лікаря з чітким дотриманням доз та тривалості лікування. Пацієнту необхідно повідомити лікаря про застосування інших лікарських засобів, особливо тих, що впливають на функцію системи крові. При виникненні скарг на підвищення кровотечі лікування ЛЗ АМОКСИЛ®</p>

	кількість певних клітин крові в організмі пацієнтів, що створює небезпеку запальних реакцій, кровотеч, загального нездужання.	ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, потрібно припинити і звернутись за медичною допомогою.
Гепатит/холестатична жовтяниця (враження печінки і жовчних протоків)	<u>Гепатит</u> - це захворювання печінки при якому спостерігається руйнування її клітин. <u>Холестатична жовтяниця</u> - захворювання печінки при якому виникає порушення відтоку жовчі. Причиною цих станів можуть бути віруси, бактерії, або дія різних токсичних і хімічних речовин. При лікуванні ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, такі порушення виникають при умові перевищення дози, тривалості застосування лікарського засобу або недостатнього виведення його з організму.	З метою попередження ускладнень з боку печінки при лікуванні ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, використання лікарського засобу потрібно здійснювати лише за призначенням лікаря з чітким розрахунком дози, тривалості лікування, попереднім дослідженням функції печінки та інших органів. При лікуванні вищезгаданим лікарським засобом необхідно споживати достатню кількість рідини. Перед початком лікування, якщо пацієнт споживає інші лікарські засоби – про це необхідно обов'язково повідомити лікаря. При виникненні скарг на жовтушність шкірних покривів, гіркоту в роті, свербіж шкіри, неприємні відчуття в животі-припинити лікування ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, і повідомити про це лікаря.
Антибіотикоасоційований коліт (порушення функції кишечника під впливом антибіотиків)	<u>Антибіотикоасоційований коліт (Псевдомембранозний коліт)</u> - гостре запалення стінки товстої кишки, пов'язане з прийомом різних антибіотиків і викликане певним збудником. Найбільш частим проявом даного захворювання є пронос, болі в животі, домішки крові, слизу в випорожненнях. Подібний стан виникає під час лікування або протягом 3-х тижнів після закінчення лікування антибіотиками.	З метою попередження виникнення побічної реакції з боку кишечника при застосуванні ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, необхідно використовувати даний препарат аргументовано після попередньої консультації з лікарем з урахуванням чутливості існуючих інфекцій до амоксициліну, індивідуальним підбором доз, тривалості лікування, особливостей травної системи кожного пацієнта. При появі болю, проносу, негативного відчуття з боку кишечника-необхідно про це повідомити

		лікуючого лікаря, який відразу замінить або скасує прийом амоксициліну. Якщо подібна негативна реакція була відмічена пацієнтом раніше при прийомі антибіотиків- потрібно повідомити про це лікаря перед початком лікування ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг.
Нечутливість(резистентність) мікроорганізмів до збудників різних інфекційних процесів при тривалому застосуванні амоксициліну	Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале застосування амоксициліну може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів і необхідності припинення лікування даним препаратом. Нечутливість мікроорганізмів сприяє відсутності покращенню, а то й сприяє погіршенню в стані здоров'я пацієнтів.	З метою уникнення даного ризику, при призначенні ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, потрібно чітко дотримуватись показань до використання препарату, аналізувати перелік бактерій, які до нього чутливі, корегувати тривалість, дозу, особливості запального процесу кожного окремого пацієнта.
Тяжкі шкірні реакції	При лікуванні ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, у пацієнтів з наявністю певних інфекційних захворювань, можуть спостерігатися червоні плямисті висипи. Плями можуть бути крихітними або зливатися між собою. Подекуди пацієнти відчують свербіж, жар в області плям. Інколи висипи займають масивну площу і утворенням пухирів.	З метою попередження даного ускладнення до початку терапії ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, лікарю необхідно виключити у пацієнта наявність інфекційного мононуклеозу або інших вірусних чи специфічно-запальних реакцій, які не є показаннями до прийому амоксициліну. Призначення та терапію ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, проводити з урахуванням особливостей показників крові. При появі висипань на шкірі-препарат необхідно відмінити і надати пацієнту медичну допомогу.
Судоми і кристалурія у пацієнтів з порушенням функції нирок ,(загроза виникнення судом і наявність солей в сечі у	Лікарський засіб АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, виводиться з організму людини переважно нирками. За умови порушення функції нирок або надмірної втрати рідини чи недостатнього її надходження в організм пацієнтів-спостерігається збільшення концентрації амоксициліну в	З метою попередження даного ускладнення використання ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, необхідно лише за призначенням лікаря з індивідуальним розрахунком дози і тривалості лікування для пацієнтів з порушенням функції нирок. Початок та подальша

<p>пацієнтів з порушенням функції нирок)</p>	<p>крові, як результат це провокує отруєння мозку і здатне викликати у пацієнтів судомі. При цих же умовах в сечі препарат з'являється у вигляді осаду, що проявляється дискомфортом, болем при сечовипусканні.</p>	<p>терапія амоксициліном проводиться під строгим моніторингом функції нирок. Під час лікування вищезгаданим препаратом пацієнтам необхідно споживати достатню кількість рідини. При появі проносу, блювання, негативних відчуттів під час сечовипускання, пацієнтам необхідно повідомити про це свого лікаря з метою корекції дози препарату або його заміни.</p>
<p>Виникнення похибок в результатах деяких лабораторних тестах під час лікування амоксициліном</p>	<p>При використанні ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, можуть виникнути деякі похибки при визначенні цукру в крові(зниження показників при застосуванні високих доз препарату), гормонів у вагітних та деяких інших діагностичних результатів</p>	<p>Для уникнення подібних відхилень в результатах аналізів при застосуванні ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, - проведення лабораторних досліджень потрібно виконувати лише з погодження лікаря з урахуванням особливостей похибки заявним в діючій інструкції лікарського засобу.</p>
<p>Взаємодія з метотрексатом (особливості взаємодії з лікарським засобом, що використовує вико для лікування злоякісних пухлин)</p>	<p>Амоксицилін здатний уповільнювати виведення з організму лікарського засобу метотрексату, який використовується для лікування злоякісних пухлин. Це сприяє збільшенню концентрації останнього в організмі пацієнтів, що може призвести до його токсичної дії на кількість клітин крові. Як наслідок, може підвищитись ризик інфекцій та кровотеч, що можуть бути потенційно небезпечними для життя.</p>	<p>Одночасне застосування ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, з метотрексатом не рекомендовано. Пацієнту необхідно повідомити лікаря, якщо він приймає лікарські засоби для лікування злоякісних пухлин перед можливим призначенням амоксициліну. Якщо ж застосування ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, з метотрексатом уникнути не вдалося- за такими пацієнтами необхідний ретельний нагляд з моніторингом клітин крові, при перших проявах відхилень – застосування амоксициліну слід негайно припинити.</p>

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
<i>Взаємодія з пробенецидом</i> (одночасне застосування з лікарськими засобами для лікування подагри)	Лікарські засоби для лікування подагри та деякі інші групи лікарських засобів, що використовуються для полегшення болю і запалення- здатні пригнічувати виведення амоксициліну з організму впливаючі на певні структури нирок. Як наслідок цього, може виникнути підвищення в крові концентрації ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг і проявитись всі симптоми характерні для передозування даним лікарським засобом.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування препарату під час вагітності	Достовірних даних про те, що ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, цілком безпечний для вагітних і плоду- немає.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

До препарату АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, додається інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Лікарський засіб АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План запланованого післяреєстраційного розвитку

Дослідження ЛЗ АМОКСИЛ® ДТ, таблетки, що диспергуються по 500 мг, в плані післяреєстраційного розвитку не заплановані.

VI.2.7. Зведена таблиця змін у плані управління ризиками з часом

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
--------	------	------------------	----------

0.2	04.0 6. 201 8	<p>подовження протромбінового часу та гемотоксичність – додані як ідентифікований ризик; гепатит/холестатична жовтяниця - додані як ідентифікований ризик; антибіотикоасоційований коліт- додані як ідентифікований ризик; резистентність мікроорганізмів при тривалому застосуванні препарату - додані як ідентифікований ризик; тяжкі шкірні реакції - додані як ідентифікований ризик; судоми і кристалурія у пацієнтів з порушенням функції нирок - додані як ідентифікований ризик; взаємодія з лабораторними тестами - додані як ідентифікований ризик; взаємодія з метотрексатом - додані як ідентифікований ризик; взаємодія з пробенецидом - додані як потенційний ризик; застосування препарату під час вагітності - додано як ризик з відсутністю інформації. Додавання нових ризиків і виключення попередніх пов'язане з оновленням інформації щодо ризиків для діючої речовини, що оприлюднена на сайті: http://www.hma.eu/464.html.</p>	<p>Порушення з боку травної - вилучені з важливих ідентифікованих ризиків і змінені лише в назві на «антибіотикоасоційований коліт» згідно інформації щодо ризиків викладеної на сайті: http://www.hma.eu/fileadmin/daten/Human_Medicines/CMD_h_Parmacovigilance_Legislation/RMPs/CMDh_330_2015_Rev09_2018_03/xlsx.Amoxicillin trihydrate; Застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок- вилучені з потенційних ризиків і змінені на «судоми і кристалурія у пацієнтів з порушенням функції нирок», а також віднесені до важливих ідентифікованих згідно інформації щодо ризиків викладеної на сайті: http://www.hma.eu/464.html, ризики Застосування в період вагітності та годування груддю, вилучені з потенційних та замінені на «Застосування препарату під час вагітності» і віднесені до ризиків з відсутністю інформації згідно інформації щодо ризиків викладеної на сайті: http://www.hma.eu/464.html, ризики Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами- вилучені з ризиків з відсутністю інформації, згідно інформації щодо ризиків викладеної на сайті: http://www.hma.eu/464.html.</p>
-----	------------------------	--	--